

Alteraciones moleculares y celulares en la retina de animales modelo de la enfermedad de Parkinson

FECHA Y LUGAR: Universidad de Alicante, 22 de abril 2010.
DOCTORANDO: Julián Esteve Rudd.

DIRECTORES: Dres. José Martín Nieto y Nicolás Cuenca Navarro.
CENTRO: Dpto. Fisiología, Genética y Microbiología, Facultad de Ciencias.

Enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson, cuya incidencia en España es de 60.000 nuevos casos anuales, y el Alzheimer, pueden afectar a las vías sensitivas primarias, ya que se han descrito alteraciones en los mecanismos celulares subcorticales de la visión y en la propia retina. Se han detectado mediante estudios electrofisiológicos y tests psicofísicos alteraciones en las funciones visuales de la retina en pacientes con Parkinson y en monos tratados con el neurotóxico MPTP. Dichas alteraciones incluyen deficiencias en la agudeza visual, sensibilidad al contraste, percepción del color, adaptación visual a la oscuridad, así como en la detección del movimiento y de la forma global de objetos y estructuras. Además, estas deficiencias se traducen en una incapacidad para leer y conducir.

La enfermedad de Parkinson se caracteriza a escala celular por la degeneración masiva e irreversible de las neuronas dopaminérgicas en la substantia nigra y por un descenso en los niveles del neurotransmisor dopamina en el estriado. Al igual que en el cerebro, en la retina existen neuronas dopaminérgicas. En este contexto, se ha observado hace tiempo un descenso de los niveles de dopamina en la retina de pacientes afectados por la enfermedad de Parkinson.

También se ha constatado en animales tratados con MPTP o con rotenona, este último un pesticida ampliamente utilizado, una degeneración y pérdida de células amacrinas dopaminérgicas. Sin embargo, los factores causantes de esta enfermedad y los mecanismos que participan en la neurodegeneración asociada a dicho trastorno son en gran parte desconocidos. En esta Tesis Doctoral se ha estudiado la expresión génica y el patrón de distribución en la retina de distintos mamíferos de cuatro proteínas de elevada relevancia en la enfermedad de Parkinson, denominadas alfa-sinucleína, parkina, UCH-L1 y DJ-1. Los genes que codifican estas proteínas están asociados a casos de Parkinson hereditario, y están implicadas en la transmisión sináptica, plasticidad neuronal, degradación de proteínas y neuroprotección. La extensa localización de estas proteínas entre los distintos tipos neuronales de la retina indica que ejercen funciones potencialmente relevantes en dicho tejido, y que su disfunción podría estar asociada a trastornos neurodegenerativos de la retina.

Por otra parte, se han caracterizado las alteraciones celulares, moleculares y funcionales en la retina de ratas tratadas con rotenona. Este compuesto actúa a nivel de las mitocondrias, promoviendo la generación de estrés oxidativo en las neuronas del cerebro. Hemos observado que dicho neuro-

tóxico induce alteraciones en los electroretinogramas, así como la degeneración no sólo de las células amacrinas dopaminérgicas de la retina, sino también de los fotorreceptores. Además, hemos constatado que la rotenona promueve un aumento en los niveles de expresión de alfa-sinucleína, DJ-1 y parvalbúmina, lo cual sugiere que la degeneración inducida por este pesticida en la retina está asociada a la inducción de una situación de estrés oxidativo intracelular. En tercer lugar, se han investigado mediante técnicas de proteómica las alteraciones a nivel molecular en la retina de monos parkinsonianos, tratados con MPTP. Se ha observado que dicho compuesto promueve en la retina de monos cambios en la expresión de una amplia serie de proteínas implicadas en el metabolismo energético, mecanismos de neuroprotección frente a estrés y transducción de señales visuales.

En conclusión, la homeostasis mitocondrial, el sistema de degradación de proteínas y los mecanismos de neuroprotección son cruciales para el mantenimiento de la estructura y función de la retina. Su deficiencia, inducida por la rotenona o el MPTP, provoca alteraciones moleculares y celulares equiparables a las constatadas en enfermedades neurodegenerativas que afectan

a la retina y/o al cerebro.

Referencias

- Angulo Jerez, A., Martínez Navarrete, G., Martín Nieto, J., y Cuenca Navarro, N.: Alteraciones visuales en la enfermedad de Parkinson. Ver y Oír 21, 539-545 (2004).
- Cuenca, N., Herrero, M.-T., Angulo, A., De Juan, E., Martínez-Navarrete, G.C., López, S., Barcia, C., and Martín-Nieto, J.: Morphological impairments in retinal neurons of the scotopic visual pathway in a monkey model of Parkinson's disease. Journal of Comparative Neurology 493, 261-273 (2005).
- Martínez-Navarrete, G.C., Martín-Nieto, J., Esteve-Rudd, J., Angulo, A., and Cuenca, N.: □ Synuclein gene expression profile in the retina of vertebrates. Molecular Vision 13, 949-961 (2007).
- Esteve-Rudd, J., Campello, L., Herrero, M.-T., Cuenca, N., and Martín-Nieto, J.: Expression in the mammalian retina of parkin and UCH-L1, two components of the ubiquitin-proteasome system. Brain Research (en prensa; 2010).

